

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 8月16日

REC'D 08 NOV 2000

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第229551号

WIPO PCT

出願人
Applicant(s):

シエーリング アクチエンゲゼルシャフト

EP 00 / 08 011

10/049666

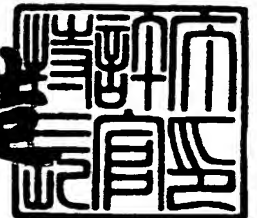
4

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3069272



【書類名】 特許願

【整理番号】 31990052

【提出日】 平成11年 8月16日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/165 ADU

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井化学株式会社内

 【氏名】 鈴木 常司

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷 1 1 4 4 番地 三井化学株式会社内

 【氏名】 安藤 知行

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井製薬工業株式会社内

 【氏名】 石橋 正彦

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井製薬工業株式会社内

 【氏名】 坂部 雅弘

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県茂原市東郷 1 9 0 0 番地の 1 三井製薬工業株式会社内

 【氏名】 酒井 郁朗

【特許出願人】

 【識別番号】 000005887

 【氏名又は名称】 三井化学株式会社

 【代表者】 中西 宏幸

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005278

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

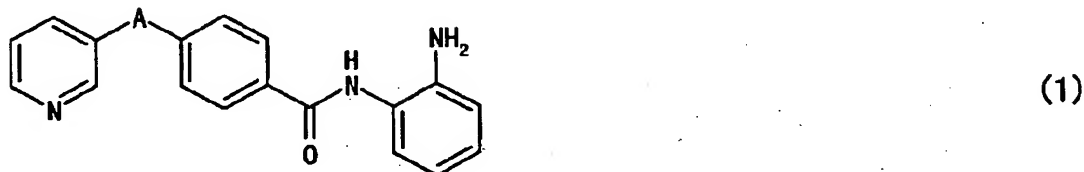
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズアミド誘導体を有効成分とする製剤

【特許請求の範囲】

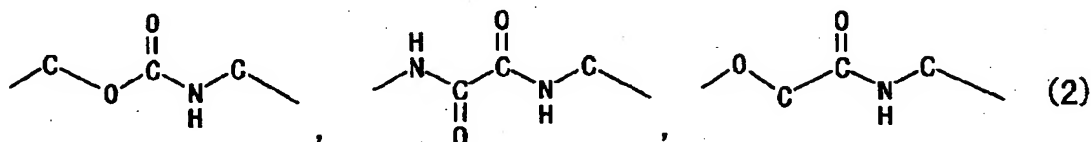
【請求項 1】 式 (1) [化 1]

【化 1】



【式中、Aは式 (2) [化 2]

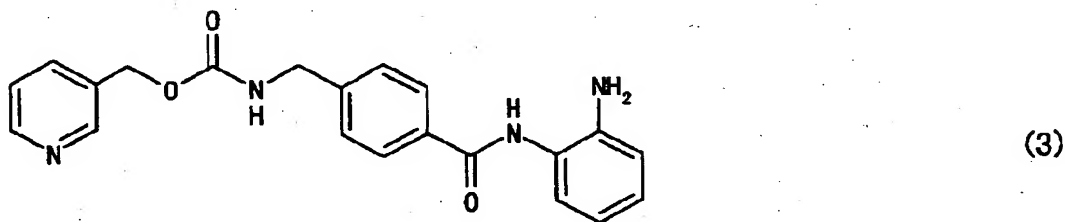
【化 2】



で示される構造のいずれかを表す。] で表されるベンズアミド誘導体およびその薬学的に許容される塩と、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および溶剤からなる群から選択された 1 種または 2 種以上を含有してなる製剤。

【請求項 2】 ベンズアミド誘導体が、式 (3) [化 3]

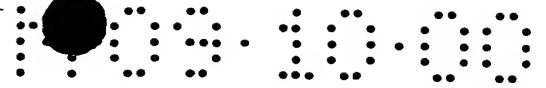
【化 3】



で示される請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】 賦形剤が、D-マンニトールである請求項 1 および 2 に記載の製剤。

【請求項 4】 崩壊剤が、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウムおよびカルボキシメチルスターチナトリウムからなる群から選択された 1 種または 2 種



以上である請求項 1 から 3 に記載の製剤。

【請求項 5】結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである請求項 1 から 4 に記載の製剤。

【請求項 6】滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクから選択された 1 種または 2 種である請求項 1 から 5 に記載の製剤。

【請求項 7】コーティング剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 1 から 6 に記載の製剤。

【請求項 8】溶剤が、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミドおよびポリエチレングリコールからなる群から選択された 1 種または 2 種以上である請求項 1 から 7 に記載の製剤。

【請求項 9】有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質からなる群から選択された 1 種または 2 種以上を添加してなる請求項 1 から 8 に記載の製剤。

【請求項 10】有機酸塩がフマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群から選択された 1 種または 2 種以上である請求項 1 から 9 に記載の製剤。

【請求項 11】アミノ化合物がトリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコールからなる群から選択された 1 種または 2 種以上である請求項 1 から 9 に記載の製剤。

【請求項 12】無機塩基性物質が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸二ナトリウム塩およびアンモニアからなる群から選択された 1 種または 2 種以上である請求項 1 から 9 に記載の製剤。

【請求項 13】乾式造粒法で顆粒を製造することを特徴とする請求項 1 から 12 に記載の固形製剤。

【請求項 14】pH を 4 ～ 12 の範囲に調整することを特徴とする請求項 1



から 13 に記載の溶液製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品、特に制癌剤として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明に示されるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用や分化誘導作用を持ち、細胞の増殖に関わる疾患、例えば、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管障害、ホルモン性疾患糖尿病などの治療・改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である（特開平 10-152462 号公報）。

【0003】

しかしながら、本発明のベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、それ自体は安定であるにも関わらず、経口、経皮、あるいは組織内投与に適する剤形とするために一般に使用される添加物、例えば軽質無水ケイ酸、乳糖、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化チタン、ポリエチレングリコール類およびポリソルベート類などの添加物を加えると、不安定となり経時的に著しく分解する。

【0004】

また、最も一般的な固形製剤の製剤化手法である、湿式顆粒圧縮法で錠剤とすることにより、さらに不安定となり、単なる加水分解物とは異なる分解物を大量に生じ、有効成分の比率が約 0.001~25% 程度の低濃度の製剤で特に著しく分解し、医薬品として提供するに値する安定な固形製剤は得られなかった。また、液剤として通常用いられる成分、例えばポリソルベート類、ポリエチレングリコール類およびグリセリンなどを用いた製剤も、同様に不安定であった。このため、ベンズアミド誘導体またはその塩を有効成分として約 0.001~25%



程度含有する製剤の、医薬品としての利用は困難であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物の安定性を向上し、医薬品製剤として有効に利用することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために、ベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に種々の添加物を加えた溶液、粉末、固形成形物について、温度、湿度や物理化学的性質が及ぼす影響を鋭意検討した結果、製剤に一般的に用いられる添加物のうちベンズアミド誘導体の分解を引き起こしにくい添加物を選択して用いること、有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質等を安定化剤として添加すること、乾式造粒法により製造すること、あるいはpHを4～12の範囲、好ましくはpH7～11の範囲に調整することにより、有効成分の不安定性の問題を解決し、安定で、良好な製剤の製造を可能にし、本発明を完成するに至った。

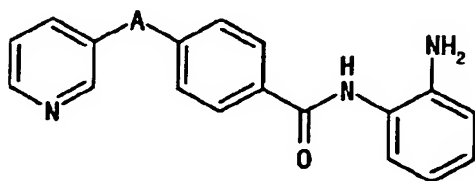
【0007】

すなわち本発明は、

[1] 式(1) [化4]

【0008】

【化4】

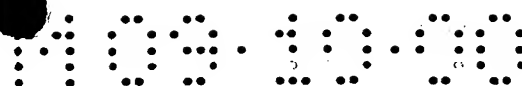


(1)

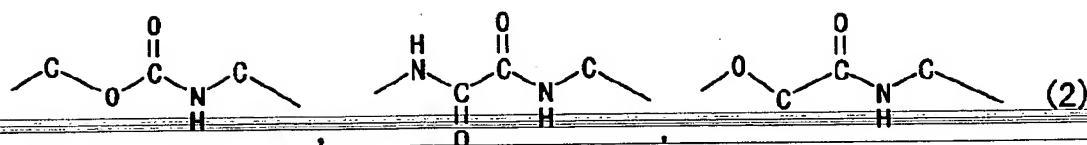
【0009】

【式中、Aは式(2) [化5]

【0010】



【化5】



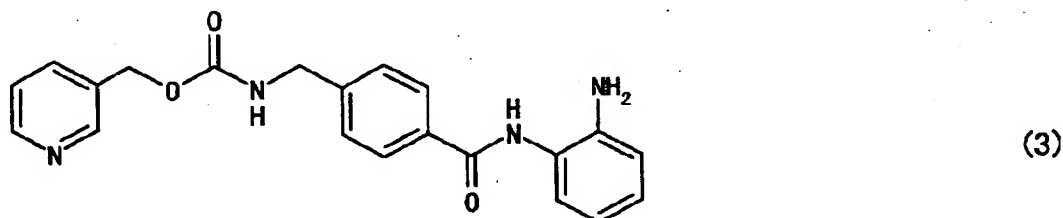
【0011】

で示される構造のいずれかを表す。］で表されるベンズアミド誘導体およびその薬学的に許容される塩と、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および溶剤からなる群から選択された1種または2種以上を含有してなる製剤であり、

【2】ベンズアミド誘導体が、式(3)【化6】

【0012】

【化6】



【0013】

で示される【1】に記載の製剤であり、

【3】賦形剤が、D-マンニトールである【1】および【2】に記載の製剤であり、

【4】崩壊剤が、部分α化デンプン、カルメロースカルシウムおよびカルボキシメチルスターチナトリウムからなる群から選択された1種または2種以上である

【1】から【3】に記載の製剤であり、

【5】結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである【1】から【4】に記載の製剤であり、

【6】滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクから選択された1種または2種である【1】から【5】に記載の製剤であり、

【7】コーティング剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである【1】か



ら〔6〕に記載の製剤であり、

〔8〕溶剤が、プロピレングリコール、ジメチルアセトアモドおよびポリエチレングリコールからなる群から選択された1種または2種以上である〔1〕から〔

7〕に記載の製剤であり、

〔8〕有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質からなる群から選択された1種または2種以上を添加してなる〔1〕から〔8〕に記載の製剤であり、

〔10〕有機酸塩がフマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウムからなる群から選択された1種または2種以上である〔1〕から〔9〕に記載の製剤であり、

〔11〕アミノ化合物がトリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコールからなる群から選択された1種または2種以上である〔1〕から〔9〕に記載の製剤であり、

〔12〕無機塩基性物質が、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸二ナトリウム塩およびアンモニアからなる群から選択された1種または2種以上である〔1〕から〔9〕に記載の製剤であり、

〔13〕乾式造粒法で顆粒を製造することを特徴とする〔1〕から〔12〕に記載の固形製剤であり、

〔14〕pHを4～12の範囲に調整することを特徴とする〔1〕から〔13〕に記載の溶液製剤である。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0015】

本発明の意味する製剤とは、一般に有効成分に1種類以上の添加物を処方して



製造され、医薬品として様々な形態で用いるために適した形にしたものを意味する。

【0016】

本発明において固形製剤、特に散剤を製造するには、有効成分に1種類以上の分解を引き起こしにくい添加物を加え、当業者が通常行う方法で製造することができる。分解を引き起こしにくい添加物は、賦形剤としては、D-マンニトールを、崩壊剤としては部分 α 化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウムおよびカルメロースカルシウムを、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロースを、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウムおよびタルクを、コーティング剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースを例示することができ、これらは1種または2種以上使用することができる。

【0017】

また、本発明において固形製剤、特に乾式造粒法によって顆粒剤、錠剤およびカプセル剤を製造するには、有効成分に分解を引き起こしにくい添加物を加え、グラニュレーターやV型混合機などの攪拌機で混合した後、ローラコンパクターにより圧縮成型し、更にパワーミルで破碎し造粒顆粒とする乾式造粒法により製造することができる。

【0018】

また、有効成分にフマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウムおよびクエン酸三ナトリウム等の有機酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシア루미늄アミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコール等のアミノ化合物、および炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ストロンチウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ストロンチウム、水酸化ナトリウム、リン酸二ナトリウム塩およびアンモニア等の無機塩基物質からなる群から選択された1種または2種以上を加えた後、乾式造粒を行うことによりさらに安定



な顆粒剤、錠剤およびカプセル剤を得ることができる。

【0019】

また、有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基製物質を添加する場合は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤およびコーティング剤等の添加物に特に制限なく使用することができ、賦形剤としては、乳糖、無水乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等を、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、グリセリン、水等を、崩壊剤としてはカルメロース、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分 α 化デンプン等を、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク等を、コーティング剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等を例示することができる。

【0020】

また、本発明において安定な液剤、シロップ剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、座剤および内容物が液体のソフトカプセル剤またはハードカプセル剤等を製造するには、有効成分の分解を引き起こしにくい溶媒であるプロピレングリコールおよびジメチルアセトアミド等に溶解し、当業者が通常行う方法で製造することができる。

【0021】

さらに、有効成分としてフマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリスルビン酸ナトリウム、クエン三ナトリウム等の有機酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グルタミン酸ナトリウム、グリシン、アルギニン-グルタミン酸およびカルバコール等のアミン化合物、および炭酸アンモニウム、リン酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ストロンチウム、炭酸アンモニウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ストロンチウム、水酸化ナトリウム、アンモニア等の無機塩基化合物が



ら選択された1種または2種以上を溶媒に溶解すること、酸または塩基でpHを4～12の範囲に調整することで、さらに安定な溶剤、シロップ剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、座剤および内容物が液体のソフトカプセル剤またはハードカプセル剤等を得ることができる。

【0022】

ここで、酸または塩基とは、医薬品として用いることのできる有機塩基、無機塩基、有機酸、無機酸を表す。有機塩基とは、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、アルギニンなどを意味する。無機塩基とは、水酸化ナトリウム、アンモニア水、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどを意味する。有機酸とは、クエン酸、コハク酸、酢酸、酒石酸、乳酸などを意味する。無機酸とは、塩酸、硫酸、リン酸などを意味する。

【0023】

また、本発明において凍結乾燥製剤を製造するには、有効成分を溶媒として知られる従来公知のもの、例えば精製水、マクロゴール、プロピレングリコール、ポリソルベートおよびジメチルアセトアミド等からなる群から選択された1種または2種以上と混合し、更に糖類、ゼラチン、デキストリン、フマル酸一ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、クエン三ナトリウム、アルギニン-グルタミン酸等の有機酸塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、アンモニア水、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、アルギニン、クレアチニン、グリシン、カルバコール等のアミン化合物、炭酸アンモニウム、リン酸二ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基化合物から選択された1種または2種以上を加え、更に必要に応じ酸または塩基でpHを4～12に調整後、凍結下で減圧乾燥し製造することができる。

【0024】

本発明のこれら医薬製剤の投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。凍結乾燥製剤の場合は、生理食塩液、精製水等の溶解液で溶解後、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0025】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重 1 kg 当り、一日約 0.0001~100 mg 程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約 0.001~1,000 mg の範囲で含有されることが望ましい。

【0026】

本発明の製剤の有効成分であるベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩は、例えば特開平 10-152462 号公報記載の方法で製造することができる。

【0027】

また、本発明でいう医薬品とは、制癌剤の他、自己免疫疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管障害、ホルモン性疾患、糖尿病などの治療・改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤を表す。

【0028】

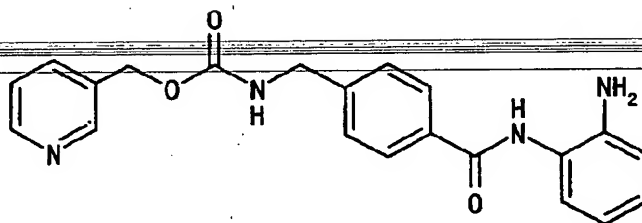
【実施例】

以下、下記の化合物、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニル]アミノメチルベンズアミド(化合物 1)について参考例、実施例により本発明の内容を詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0029】

【化7】

化合物 1



【0030】

実施例 1

化合物 1 を 1 g と、D-マンニトール、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクのそれぞれの 1 g を混合し散剤とした。同様に、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロース、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化チタンを混合して比較対照試料とした。これらの製剤を、60℃の気密条件下で4週間、および40℃相対湿度75%開放の条件下で3ヶ月間保存した際の、HPLC分析による、有効成分に対する分解物の割合(%)を表(1) [表1] に示した。D-マンニトール、部分 α 化デンプンカルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクと 1 : 1 に配合して製造した散剤は、安定であった。

【0031】

【表1】

表(1) : 各種散剤の安定性

添加物	保存条件	
	60℃	40℃ 75% RH
	気密	開放
	4週間	3ヶ月間



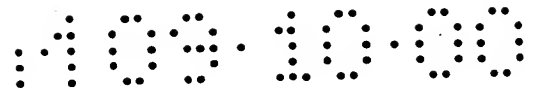
比較対照試料	なし	0.18	0.19
	乳糖	0.55	0.44
	トリモノステンプン	0.39	0.34
	結晶セルロース	0.25	0.61
	カルメロース	0.43	0.41
	軽質無水ケイ酸	5.87	10.01
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	17.94	5.45
実施例	酸化チタン	1.75	0.82
	D-マンニトール	0.21	0.21
	部分 α 化デンプン	0.21	0.34
	カルメロースカルシウム	0.30	0.21
	ヒト γ ロキシ β ロビ γ ルセルロース	0.20	0.20
	ステアリン酸マグネシウム	0.22	0.20
	ヒト γ ロキシ β ロビ γ ルメチルセルロース	0.27	0.21
	タルク	0.36	0.23

表中の数字は化合物 1 が分解して生成した分解物の総量 (%) を示す。

【0032】

実施例 2

表 (2) [表 2] に示す処方 of 製剤 a、b、c、d、e および f を、次の手順で製造した。すなわち、化合物 1 と、処方量の 1/8、2/8、5/8 に分割した D-マンニトールをグラニュレーターを用い混合しながら順次加えて均一な混合粉末とした。更に、処方量の 1/2 のステアリン酸マグネシウムを加え V 型混合機で 20 分間混合した後、ローラコンパクターにより圧縮成型し、更にパワーミルで破碎し造粒顆粒とした。続いて、処方量のカルメローススターチナトリウム、処方量の 1/2 のステアリン酸マグネシウムを加え V 型混合機で混合し、打錠機で製錠し、試料 a、b、c、d、e および f を得た。



【0033】

【表2】

表(2) : 錠剤処方 (単位 mg)

成分 / 番号	本発明試料					
	a	b	c	d	e	f
有効成分	5.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
D-マンニトール	56.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
カルメローススターチナトリウム	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
ステアリン酸マグネシウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
トリスヒドロキシメチルアミノメタン	-	-	0.5	-	-	-
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	0.5	-	-
炭酸ナトリウム	-	-	-	-	0.5	-
炭酸ナトリウム	-	-	-	-	-	0.5
合計	65.0	65.0	65.5	65.5	65.5	65.5

【0034】

参考例 2

化合物1と配合時に比較的安定なD-マンニトール、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンK30等を、表(3) [表3] に示した処方で湿式造粒法により顆粒とし、打錠機で製錠し、試料c~eを得た。

【0035】

【表3】

表(3) : 錠剤処方 (単位 mg)

試 料

成分／番号

g

h

i

有効成分

1.0

1.0

1.0

D-マンニトール

40.6

40.6

40.6

部分 α 化デンプン

17.4

17.4

17.4

ヒトロキシプロピルセルロース

2.0

2.0

-

ポリビニルピロリドン

-

-

2.0

カルメロースカルシウム

3.3

-

3.3

ステアリン酸マグネシウム

0.7

0.7

0.7

合計

65.0

65.0

65.0

【0036】

実施例2および参考例1で得られた試料を、80℃の気密条件下で4週間および60℃気密の条件で3日間保存した際の、HPLC分析による、化合物1の分解物の割合(%)を表(4)〔表4〕に示す。参考例に示した、湿式造粒法による有効成分を1mg含有した製剤は、加水分解物以外の分解物を生じ不安定であったが、実施例2の本発明試料は、5.0mgおよび1.0mg含有製剤共に、分解物の発生が低く抑えられ安定性が良好である。

【0037】

【表4】

表(4)：化合物1含有錠剤の安定性

試料名	含量 (mg)	保存条件	
		60℃気密 4週間(%)	80℃気密 3日間(%)

本発明	a	5.0	0.4	0.4
試料	b	1.0	1.0	1.3
	c	1.0	0.7	0.5
	d	1.0	-	0.4
	e	1.0	-	0.4
	f	1.0	-	0.4

	g	1.0	4.1	3.0
参考例	h	1.0	4.5	2.1
	i	1.0	5.8	5.3

表中の数字は化合物 1 が分解して生成した分解物の総量 (%) を示す。

【0038】

実施例 3

化合物 1 をプロピレングリコールおよびジメチルアセトアミドに 20 mg / ml の濃度に溶解し、溶液製剤とした。また、比較対照資料として、化合物 1 をポリソルベート 80、ポリエチレングリコール 400 に 20 mg / ml の濃度に溶解した。表 (5) [表 5] は、これらの製剤を 80℃ 気密の条件で 3 日間保存した際の、化合物 1 の分解物の割合 (%) を示したものである。プロピレングリコールおよびジメチルアセトアミドに溶解したときは安定性が良好であった。

【0039】

【表 5】

表 (5) : 各種溶媒に溶解したときの安定性

添加物	分解物量 (%)
ポリソルベート 80	18.1
ポリエチレングリコール 400	41.4



ジメチルアセトアミド	4.1
プロピレングリコール	3.6

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0040】

実施例4

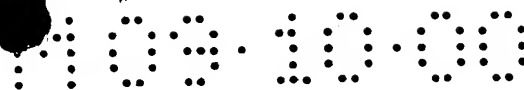
化合物1をポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解し溶液製剤とし、これを比較対照試料とした。この比較対照試料に、各種添加物を0.05Mの濃度で添加し、本発明の溶液製剤とした。表(6) [表6] は、これらの製剤および比較対照試料を80℃気密の条件で3日間保存した際の、有効成分の分解物の割合(%)を示したものである。本発明の有機酸塩、アミノ化合物および無機塩基性物質を添加した試料は安定性が向上した。

【0041】

【表6】

表(6) : 化合物1 20mg/ml ポリエチレングリコール400に
各種添加物を0.05M配合した溶液製剤の安定性
(保存条件: 80℃、気密、保存期間: 3日)

	添加物	分解物量 (%)	p H
比較 対照 試料	なし	41.4	5.3
	フマル酸一ナトリウム	21.6	7.0
	アルギニン酸ナトリウム	23.7	6.7
	デヒドロ酢酸ナトリウム	13.0	8.6
	エリソルビン酸ナトリウム	13.2	7.3



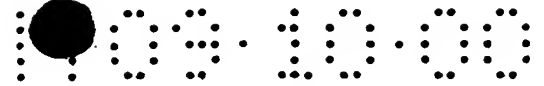
	クエン酸三ナトリウム	28.2	8.0
	トリスヒド ロキシメチルアミノメタン	2.9	10.1
	モノエタノールアミン	4.3	11.5
	ジ エタノールアミン	3.9	11.7
	トリエタノールアミン	9.6	9.4
	ジ イソプロパ ノールアミン	4.7	9.9
本発明	トリイソプロパ ノールアミン	16.5	8.3
試料	ジ ヒド ロキシアルミニウムアミノアセテート	7.3	6.4
	L-アルギ ニン	10.6	11.5
	クレアチニン	18.6	7.0
	グルタミン酸ナトリウム	23.1	-
	グリシン	26.7	-
	L-アルギ ニン-グルタミン酸	29.4	6.5
	カルバ コール	32.3	5.4
	炭酸アンモニウム	3.6	10.7
	リン酸二ナトリウム	10.8	7.6
	炭酸ナトリウム	16.8	10.1
	炭酸水素ナトリウム	25.0	6.5
	炭酸水素カルシウム	15.5	7.0
	アンモニア	4.6	11.7

表中の数字は化合物 1 が分解して生成した分解物の総量 (%) を示す。

【 0 0 4 2 】

実施例 5

化合物 1 をポリエチレングリコール 4 0 0 に 2 0 m g / m l の濃度で溶解し、p H を塩酸または水酸化ナトリウムで変化させた 0 . 1 M トリスヒドロキシアミノメタン緩衝液を等量加え、化合物 1 を 1 0 m g / m l の溶液製剤とした。表 (7) [表 7] は、これらの製剤を 8 0 ° C 気密の条件で 3 日間保存した際の、有効成分の分解物の割合を示したものである。本発明の p H を約 7 ~ 1 1 の範囲に



調整した試料は、安定性が良好であった。

【0043】

【表7】

表(7)：化合物1 10mg/ml ポリエチレングリコール400溶液

のpHを変化させたときの安定性

(保存条件：80℃、気密、保存期間：3日)

pH	分解物量 (%)
3.8	98.6
13.2	48.8
7.3	11.9
7.7	8.2
8.5	5.8
9.5	5.6
10.1	4.4

表中の数字は化合物1が分解して生成した分解物の総量(%)を示す。

【0044】

実施例6

化合物1をポリエチレングリコール400に20mg/mlの濃度で溶解し、水酸化ナトリウムを0mMから10mMまでの濃度で変化させ添加し、溶液製剤とした。表(8) [表8] は、これらの製剤のpHと80℃気密の条件で1日あるいは7日間保存した際の、有効成分の分解物の割合を示したものである。本発明のpHを約7～11の範囲に調整した試料は、安定性が良好であった。

【0045】

【表8】

表(8)：化合物1を20mg/mlの濃度でポリエチレングリコール

4 0 0 に溶解し、水酸化ナトリウムを添加した溶液製剤の
p H と安定性

(保存条件 : 8 0 ° C 、 気密、保存期間 : 2 4 時間)

水酸化ナトリウム濃度 (mM)	p H	分解物量 (%)	
		80°C - 1 日	80°C - 7 日
0	5.3	16.0	63.7
0.01	5.9	14.1	60.6
0.1	6.1	14.3	56.0
1.0	7.3	9.7	33.7
2.0	8.9	4.6	12.4
3.0	9.4	5.0	9.8
4.0	10.4	6.0	9.7
5.0	10.8	9.7	11.4
10.0	13.1	71.5	90.6

表中の数字は化合物 1 が分解して生成した分解物の総量 (%) を示す。

【 0 0 4 6 】

【 発明の効果 】

医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に、
分解物を生じにくい添加剤と混合すること、有機酸塩、アミン化合物および無機
塩基性物質を配合すること、乾式造粒法で固形製剤を製造すること、さらに溶液
製剤の p H を 4 ~ 1 2 に調整することにより、分解物の生成が少なく、医薬品と
して利用するに十分に安定な製剤を得ることができる。

特平 1 1 - 2 2 9 5 5 1

109.10.00

【書類名】 要約書

【要約】

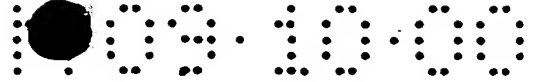
【課題】医薬品として有用なベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される

塩を有効成分として含有する、安定な製剤を提供する。

【解決手段】ベンズアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に、分解物を生じにくい添加剤と混合すること、有機酸塩、アミン化合物および無機塩基性物質を配合すること、乾式造粒法で固形製剤を製造すること、さらに溶液製剤のpHを4～12に調整することにより安定な製剤を得る。

【効果】分解物の生成が少なく、医薬品として利用するに十分に安定な製剤を得ることができる。

【選択図】なし。



【書類名】 出願人名義変更届
 【提出日】 平成12年 6月16日
 【あて先】 特許庁長官 近藤 隆彦 殿

【事件の表示】

【出願番号】 平成11年特許願第229551号

【承継人】

【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国, デー-13353 ベルリン, ミュ
 ーラーシュトラッセ 178

【氏名又は名称】 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト

【承継人代理人】

【識別番号】 100077517

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 敬

【電話番号】 03-5470-1900

【承継人代理人】

【識別番号】 100092624

【弁理士】

【氏名又は名称】 鶴田 準一

【承継人代理人】

【識別番号】 100087871

【弁理士】

【氏名又は名称】 福本 積

【承継人代理人】

【識別番号】 100082898

【弁理士】

【氏名又は名称】 西山 雅也

【承継人代理人】

【識別番号】 100081330

【弁理士】

【氏名又は名称】 樋口 外治

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 036135

【納付金額】 147,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 譲渡証書兼承諾書 1

【物件名】 委任状及び訳文 1

(A)10001130146



譲渡証書

平成12年3月23日

(A)10001130180



(譲受人)

住 所 ドイツ連邦共和国、デー-13353 ベルリン、ミューラー
シュトラッセ 178

名 称 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト

添付別紙Bに記載の特許出願は弊社所有のところ、今般これを貴社に譲渡した
ことに相違ありません。また、その名義変更届に関する手続きを、貴社が単独で
することに、異議なくこれを承諾します。

(譲渡人)

住 所 東京都千代田区霞が関3-2-5

名 称 三井化学株式会社

代表者 中 西 宏 幸



別紙B

- (1) 平成7年特許願第211613号
- (2) 平成8年特許願第81330号
- (3) 平成8年特許願第172607号
- (4) 平成8年特許願第184423号
- (5) 平成9年特許願第357669号
- (6) 平成4年特許願第159318号
- (7) 平成6年特許願第209469号
- (8) 平成10年特許願第194709号
- (9) 平成10年特許願第237713号
- (10) 平成10年特許願第263375号
- (11) 平成8年特許願第345797号
- (12) 平成9年特許願第260277号
- (13) 平成10年特許願第106742号
- (14) 平成11年特許願第229551号
- (15) 平成11年特許願第242444号
- (16) 平成11年特許願第236850号
- (17) 平成7年特許願第9326号
- (18) 平成7年特許願第9327号
- (19) 平成7年特許願第9328号
- (20) 平成9年特許願第292225号
- (21) 平成9年特許願第319994号
- (22) 平成9年特許願第345312号
- (23) 平成10年特許願第143049号
- (24) 平成10年特許願第323828号
- (25) 平成6年特許願第200835号
- (26) 平成8年特許願第5138号
- (27) 平成11年特許願第169451号
- (28) 平成5年特許願第146094号

(29) 平成5年特許願第247840号

(30) 平成8年特許願第138413号

(31) 平成8年特許願第347433号

(32) 平成9年特許願第5728号

(33) 平成9年特許願第12525号

(34) 平成9年特許願第152349号

(35) 平成11年特許願第78756号

(36) 平成9年特許願第30096号



譲渡証書

平成12年3月23日

(譲受人)

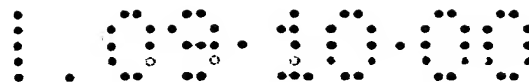
住 所 ドイツ連邦共和国、デー13353 ベルリン、ミューラー
シュトラッセ 178
名 称 シェーリング アクチエンゲゼルシャフト

添付別紙Bに記載の特許出願は弊社所有のところ、今般これを貴社に譲渡した
ことに相違ありません。また、その名義変更届に関する手続きを、貴社が単独で
することに、異議なくこれを承諾します。

(譲渡人)

住 所 東京都千代田区霞が関3-2-5
名 称 三井化学株式会社
代表者 中 西 宏 幸





別紙B

- (1) 平成7年特許願第211613号
- (2) 平成8年特許願第81330号
- (3) 平成8年特許願第172607号
- (4) 平成8年特許願第184423号
- (5) 平成9年特許願第357669号
- (6) 平成4年特許願第159318号
- (7) 平成6年特許願第209469号
- (8) 平成10年特許願第194709号
- (9) 平成10年特許願第237713号
- (10) 平成10年特許願第263375号
- (11) 平成8年特許願第345797号
- (12) 平成9年特許願第260277号
- (13) 平成10年特許願第106742号
- (14) 平成11年特許願第229551号
- (15) 平成11年特許願第242444号
- (16) 平成11年特許願第236850号
- (17) 平成7年特許願第9326号
- (18) 平成7年特許願第9327号
- (19) 平成7年特許願第9328号
- (20) 平成9年特許願第292225号
- (21) 平成9年特許願第319994号
- (22) 平成9年特許願第345312号
- (23) 平成10年特許願第143049号
- (24) 平成10年特許願第323828号
- (25) 平成6年特許願第200835号
- (26) 平成8年特許願第5138号
- (27) 平成11年特許願第169451号
- (28) 平成5年特許願第146094号

- (29) 平成5年特許願第247840号
- (30) 平成8年特許願第138413号
- (31) 平成8年特許願第347433号
- (32) 平成9年特許願第5728号
- (33) 平成9年特許願第12525号
- (34) 平成9年特許願第152349号
- (35) 平成11年特許願第78756号
- (36) 平成9年特許願第30096号

(A)10001130146



JAPAN

POWER OF ATTORNEY

(A)10001130180



(Insert in applicant's full name and address)

I/We, the undersigned, SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Muellerstrasse 178

D-13353 Berlin, Germany

(Leave blank)

do hereby appoint TAKASHI ISHIDA, JUNICHI TSURUTA, MASAYA NISHIYAMA, SOTOJI HIGUCHI, TSUMORU FUKUMOTO

registered patent attorneys, of Tokyo, Japan, as my/our lawful attorneys pursuant to the provision of Art. 8 of the Patent Law (Art. 2 quinquies of the Utility Model Law, Art. 68 of the Design Law, Art. 77 of the Trademark Law), of Japan, with full power of substitution and revocation, on my/our behalf to take proceedings for prosecuting Japanese patent applications in the

(Leave blank)

attached LIST B

at the Patent Office of Japan, and, if necessary, to divide said application to plural applications, to convert said application into one for patent, utility model or design, to demand a trial against a decision of refusal or against a decision of dismissal of amendment or of supplement, to raise a complaint under the Administrative Appeal Law, to withdraw or abandon said application, opposition or demand, and to perform all other formalities and acts under the provisions of the Patent, Utility Model, Design and Trademark Laws of Japan or any orders issued on the basis thereof, before and after the registration of establishment of right with regard to the above case.

(Corporation name in full in case of a Corporation: otherwise to be left blank.)

This 9 day of June 2000

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

(To be Signed by the person appointing the attorneys. In the case of a corporation, the signatory should be a person qualified to represent the corporation.)

BY

Dr. Thomas Seuss

BY

Dr. Uwe Hartmann

(Type signatory's full name below the signature.)

LIST B

Japanese Patent Application Nos.

- (1) 07-211613
- (2) 08-081330
- (3) 08-172607
- (4) 08-184423
- (5) 09-357669
- (6) 04-159318
- (7) 06-209469
- (8) 10-194709
- (9) 10-237713
- (10) 10-263375
- (11) 08-345797
- (12) 09-260277
- (13) 10-106742
- (14) 11-229551
- (15) 11-242444
- (16) 11-236850
- (17) 07-009326
- (18) 07-009327
- (19) 07-009328
- (20) 09-292225
- (21) 09-319994
- (22) 09-345312
- (23) 10-143049
- (24) 10-323828
- (25) 06-200835
- (26) 08-005138
- (27) 11-169451

(28) 0 5 - 1 4 0 0 9 4

(29) 0 5 - 2 4 7 8 4 0

(30) 0 8 - 1 3 8 4 1 3

(31) 0 8 - 3 4 7 4 3 3

(32) 0 9 - 0 0 5 7 2 8

(33) 0 9 - 0 1 2 5 2 5

(34) 0 9 - 1 5 2 3 4 9

(35) 1 1 - 0 7 8 7 5 6 (Patent No. 3014387)

(36) 0 9 - 0 3 0 0 9 6

委任状 (訳文)

下記に署名した私儀 ドイツ連邦共和国、デー - 13353 ベルリン、
シューラーシュトラッセ 178 の シェーリング アクチエンゲゼルシャフト
 _____ は

日本国東京都の弁理士 石田 敬氏、鶴田準一氏、西山雅也氏、樋口外治氏、

福本 稔氏

を復代理人を選任、解任する権限を有し、日本国特許法第8条（実用新案法第2条
 の5、意匠法第68条および商標法第77条）の規定に基づく代理人と定め、日本国
 特許庁に対し 別添リストBに記載の日本国特許出願

に関する出願手続をし、必要あれば、該出願を複数の出願に分割し、該出願の特
 許、実用新案登録または意匠登録の出願に変更し、拒絶査定または補正却下の決
 定について審判を請求し、行政不服審査法による不服申立をし、該出願、異議申
 立または請求を取下げまたは放棄し、また上記に関し権利の確定の登録の前また
 は後において日本国特許法、実用新案法、意匠法および商標法またはそれらの法
 律に基づく命令の規定に従ってその他の一切の手続および行為をなす権限を委任
 する。



2000 年 6 月 9 日

シェーリング アクチエンゲゼルシャフト

(署名) トーマス ゾイス (署名) ウーベ ハートマン

別 紙 B

- (1) 平成 7 年特許願第 2 1 1 6 1 3 号
- (2) 平成 8 年特許願第 0 8 1 3 3 0 号
- (3) 平成 8 年特許願第 1 7 2 6 0 7 号
- (4) 平成 8 年特許願第 1 8 4 4 2 3 号
- (5) 平成 9 年特許願第 3 5 7 6 6 9 号
- (6) 平成 4 年特許願第 1 5 9 3 1 8 号
- (7) 平成 6 年特許願第 2 0 9 4 6 9 号
- (8) 平成 1 0 年特許願第 1 9 4 7 0 9 号
- (9) 平成 1 0 年特許願第 2 3 7 7 1 3 号
- (10) 平成 1 0 年特許願第 2 6 3 3 7 5 号
- (11) 平成 8 年特許願第 3 4 5 7 9 7 号
- (12) 平成 9 年特許願第 2 6 0 2 7 7 号
- (13) 平成 1 0 年特許願第 1 0 6 7 4 2 号
- (14) 平成 1 1 年特許願第 2 2 9 5 5 1 号
- (15) 平成 1 1 年特許願第 2 4 2 4 4 4 号
- (16) 平成 1 1 年特許願第 2 3 6 8 5 0 号
- (17) 平成 7 年特許願第 0 0 9 3 2 6 号
- (18) 平成 7 年特許願第 0 0 9 3 2 7 号
- (19) 平成 7 年特許願第 0 0 9 3 2 8 号
- (20) 平成 9 年特許願第 2 9 2 2 2 5 号
- (21) 平成 9 年特許願第 3 1 9 9 9 4 号
- (22) 平成 9 年特許願第 3 4 5 3 1 2 号
- (23) 平成 1 0 年特許願第 1 4 3 0 4 9 号
- (24) 平成 1 0 年特許願第 3 2 3 8 2 8 号
- (25) 平成 6 年特許願第 2 0 0 8 3 5 号
- (26) 平成 8 年特許願第 0 0 5 1 3 8 号
- (27) 平成 1 1 年特許願第 1 6 9 4 5 1 号
- (28) 平成 5 年特許願第 1 4 6 0 9 4 号

- (29) 平成5年特許願第247840号
- (30) 平成8年特許願第138413号
- (31) 平成8年特許願第347433号
- (32) 平成9年特許願第005728号
- (33) 平成9年特許願第012525号
- (34) 平成9年特許願第152349号
- (35) 平成11年特許願第078756号 (特許第3014387号)
- (36) 平成9年特許願第030096号



認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第229551号
受付番号	10001130159
書類名	出願人名義変更届
担当官	寺内 文男 7068
作成日	平成12年 8月 7日

<認定情報・付加情報>

【手数料の表示】

【納付金額】 4,200円

【承継人】

【識別番号】 300049958

【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン
ミューラーシュトラッセ 178

【氏名又は名称】 シエリング アクチエンゲゼルシャフト

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100077517

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森
ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】 石田 敬

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100092624

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森
ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】 鶴田 準一

【承継人代理人】 申請人

【識別番号】 100087871

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森
ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】 福本 積

【承継人代理人】 申請人

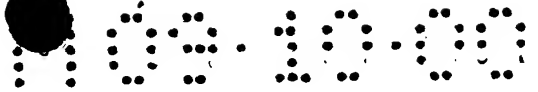
【識別番号】 100082898

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森
ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】 西山 雅也

【承継人代理人】 申請人

次頁有



認定・付加情報（続き）

【識別番号】 100081330

【住所又は居所】 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森

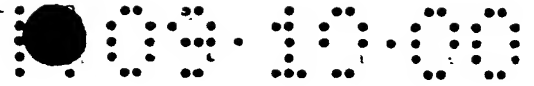
ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】 樋口 外治

【提出された物件の記事】

【提出物件名】 委任状（代理権を証明する書面） 1

譲渡証書兼承諾書 1



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005887]

1. 変更年月日 1997年10月 1日

[変更理由] 名称変更

住 所 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

氏 名 三井化学株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[300049958]

1. 変更年月日 2000年 6月21日

[変更理由] 新規登録

住 所 ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン ミューラー

シュトラーセ 178

氏 名 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト